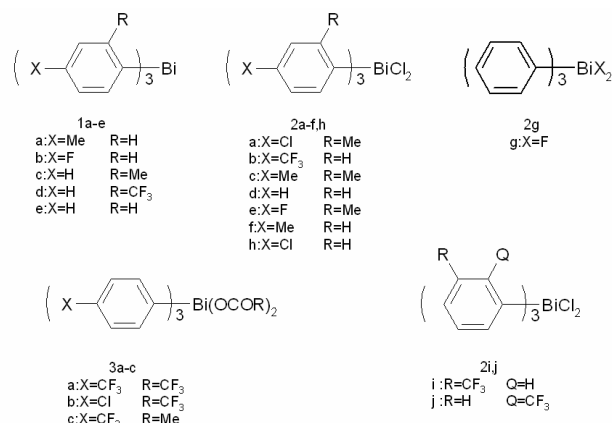


有機ビスマス化合物の構造と腫瘍細胞に対する生理活性の関係性

関西学院大学大学院理工学研究科
生命科学専攻 矢倉研究室 落合 優太

【研究目的】 ビスマス化合物は低毒性元素として知られ、無機ビスマス化合物は胃潰瘍の治療薬として用いられている。当研究室で用いられているベンゼン環を有する 8 員環及び 6 員環の有機ビスマス化合物は、白血病細胞の細胞増殖、細胞周期や微小管重合などの阻害に対する感受性の違いが、化合物の構造により異なることが示唆されている。他の化合物においても、抗腫瘍活性との構造相関活性が報告されている。そこで本研究は類似した構造を有する 18 の異なる有機ビスマス化合物（五価、三価）を用い、価数の異なる化合物間での違い、また同じ価数の化合物間における置換基の違いで腫瘍細胞に対する生理活性がどのように異なるのかを明らかにし、その構造との関連性を検討することを目的として行った。



【実験方法】 本実験で用いる有機ビスマス化合物 2h、2i、2j の合成を行った。抗癌活性の指標の一つとされている IC₅₀（増殖を 50%抑制する濃度）を調べるため、MTT assay を用いて 5 種の白血病細胞（NB4、HL-60、K562、U937、Molt-4）に対する有機ビスマス化合物の増殖抑制活性を測定した。先行研究でも確認されている tubulin 重合阻害活性を tubulin polymerization assay を用いて調べた。各化合物で処理した細胞をヘキスト染色し、核の凝集している細胞数を計測し、アポトーシス誘導率とした。ヘテロ環有機ビスマス化合物が細胞周期を G₂/M 期に停止させることから、本研究で用いている化合物でも細胞周期に与える影響を調べるため、化合物を処理後、12 時間培養した細胞をフローサイトメトリーで測定した。

【実験結果】 五価の有機ビスマス化合物は三価の有機ビスマス化合物よりも増殖抑制活性が強いことがわかった。また、五価の有機ビスマス化合物のほうが、微小管重合阻害活性が強いことも確認された。またほとんどの化合物でアポトーシスが確認された。NB4 細胞において CF₃ 基がパラ位に結合する化合物（2b、3a、3c）が細胞周期を G₁ 期に停止させる活性が確認された。ベンゼン環のパラ位に CF₃ 基が結合した化合物（2b）は、メタ位（2i）、オルト位（2j）に CF₃ 基が結合した化合物よりも、他の白血病細胞に対する増殖抑制活性が強く、HL-60 細胞、K562 細胞においても細胞周期を G₁ 期に停止させる活性を持つことが明らかになった。

【考察】 五価の化合物のほうが三価の化合物よりも活性が高いことは、活性中心と考えている化合物の中心の Bi の電子密度が低いことが関与していると考えられる。ハロゲン分子が結合し、電子密度がわずかに低下することによるビスマスの反応性が、活性の差に繋がったと考えられる。また五価の化合物においてベンゼン環に結合する置換基の電子求引作用の差によって、活性の差が出ていることも活性中心の Bi の電子密度が低下することが関係していると考えられ、化合物全体の電子密度が増殖抑制活性に関与していると考えられる。パラ位に CF₃ 基が結合している化合物（2b）のみ G₁ 期停止を起こすことについて、2b は中心 Bi の電子密度が一番低いことが関係していると考えられる。G₁ 期停止作用は有機ビスマス化合物では新しい活性なので更なる研究が必要である。